

## Проблеми екології та медицини

© Куліш М.В.

УДК: 616.24-002.5-08:615.357

# ВПЛИВ КОРТИКОСТЕРОЇДІВ НА ФУНКЦІЮ КОРИ НАДНИРНИКІВ У ХВОРИХ НА ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНИЙ ДЕСТРУКТИВНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ\*

Куліш М.В.

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

*Для изучения влияния экзогенных кортикостероидов на функцию коры надпочечников при туберкулезе был определен уровень плазменного кортизола и альдостерона у больных с впервые диагностированным деструктивным туберкулезом легких, их взаимосвязь и изменения в процессе лечения. До начала лечения у больных с впервые диагностированным деструктивным туберкулезом легких наблюдалось значительное повышение уровня кортизола и снижение уровня альдостерона в плазме крови. Добавление экзогенных кортикостероидов с учетом суточного биоритма функции надпочечников к комплексному лечению таких больных не угнетает, а осуществляет умеренное стимулирующее действие на функцию коры надпочечников, которое проявлялось более медленной нормализацией уровня кортизола и незначительным повышением уровня альдостерона в плазме крови, способствовало сокращению сроков и повышению эффективности лечения. Высокий уровень минералокортикоидов (альдостерона) поддерживает провоспалительный потенциал тканей, обуславливая угнетение противовоспалительного действия глюкокортикоидов, способствуя увеличению сроков лечения и снижению его эффективности, и может рассматриваться, как прогностически неблагоприятный фактор, относительно прогноза течения и лечения туберкулеза у таких больных.*

Ключевые слова: туберкулез, функция надпочечников, кортизол, альдостерон, лечение, кортикостероиды

Одним з найважливіших факторів підтримки гомеостазу в організмі в умовах інтоксикаційного стресу є функція кори наднирників, яка забезпечує адаптивні процеси шляхом біосинтезу кортизолу і альдостерону, які є факторами прозапального і протизапального потенціалу тканин, формуючи особливості перебігу патологічного процесу. Глюкокортикоїди і мінералокортикоїди мають протилежно спрямовану дію. Глюкокортикоїди (кортизол) здійснюють протизапальну дію, а мінералокортикоїди (альдостерон) потенціюють запальний процес. Якщо глюкокортикоїдна функція наднирників при туберкульозі широко вивчалась у 70-80 роках минулого століття [2, 3, 11, 13], то їх мінералокортикоїдній функції, взагалі, увага майже не приділялась. Зустрічаються лише поодинокі роботи, в яких, в тому числі, проводилося визначення рівня альдостерону [9, 11], кортистерону [2, 6] і декілька робіт, в яких оцінювалася функція ренін-ангіотензин-альдостеронової системи при туберкульозі [5, 8], але комплексного вивчення одночасно і глюкокортикоїдної і мінералокортикоїдної функції кори наднирників при туберкульозі не проводилося, хоча їх вивчення має суттєве значення в корекції запального потенціалу тканин при патологічних процесах, в тому числі і при туберкульозі.

Визначення рівня кортизолу і альдостерону в плазмі крові хворих на туберкульоз, їх співвідношення та вивчення динаміки змін рівня цих гормонів під впливом кортикостероїдної (КС) терапії може розкрити механізми саногенезу при лікуванні туберкульозу. Тому, метою роботи було визначення рівня плазматичного кортизолу і альдостерону, їх взаємозв'язку у хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз

легень та вивчення їх змін в процесі лікування і під впливом глюкокортикостероїдних препаратів.

### Матеріали та методи дослідження

Рівень кортизолу і альдостерону був визначений у 38 хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень з бактеріовиділенням, які знаходилися на стаціонарному лікуванні в Полтавському обласному клінічному протитуберкульозному диспансері. В залежності від режиму лікування всі хворі були розподілені на дві групи. Група ПТП+КС – 23 хворих – отримували стандартну хіміотерапію [7] протитуберкульозними препаратами (ПТП) з додатковим призначенням в інтенсивну фазу преднізолону з урахуванням добового біоритму функції наднирників (по 20 мг через день, зранку, одноразово, протягом не менше 2 місяців, з відміною препарату одноразово, без зниження фармакотерапевтичної дози) [1, 10, 12]. Група ПТП – 15 хворих – отримували тільки протитуберкульозні препарати за стандартними режимами. За статтю, віком, клінічними формами і тяжкістю туберкульозного процесу групи були ідентичними. Контрольну групу склали 11 здорових добровольців. Під час дослідження права пацієнтів були враховані у відповідності до вимог Гельсінкської конвенції.

Гормональні дослідження були виконані на базі Науково-дослідного інституту генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія» м. Полтави за допомогою сучасних стандартних наборів (DRG® Cortisol ELISA (EIA 1887) та DRG® Aldosterone ELISA (EIA 4128), DRG International Inc., USA). Забір крові для досліджень проводили зранку (7<sup>30</sup>-8<sup>30</sup>), на-

\* Цитування при атестації кадрів: Куліш М.В. Вплив кортикостероїдів на функцію кори наднирників у хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень. – 2013. – Т. 17, № 3-4. – С. 21-23.

тщесерце. З метою виключення впливу різних факторів на результати дослідження, за 5-7 днів до взяття крові виключали прийом ліків, які можуть впливати на рівень гормонів в крові, рекомендували зберігати психічний спокій, не вживати алкоголь, не зловживати соленою їжею. Рівень гормонів у хворих визначали при госпіталізації (до початку лікування), через 2-3 місяці (після закінчення інтенсивної фази лікування) і перед випискою із стаціонару.

Ефективність лікування визначали за динамікою клінічних проявів хвороби, нормалізацією показників гемограми, припиненням бактеріовиділення, розсмоктуванням інфільтративних та вогнищевих змін або їх ущільненням і загоєнням каверн. Статистичний аналіз результатів дослідження проводили за допомогою електронних таблиць Microsoft Office Excel 2007 [4] з визначенням середньостатистичної величини, її середньої похибки та t-критерія Ст'юдента. Різницю між параметрами, що вивчалися, вважали достовірною при  $p < 0,05$ .

### Результати та їх обговорення

До початку лікування у хворих на туберкульоз обох дослідних груп спостерігалось значне підвищення середнього рівня кортизолу ( $244,41 \pm 7,77$  та  $231,89 \pm 13,55$  нг/мл,  $p > 0,05$ , відповідно) і зниження середнього рівня альдостерону ( $93,0 \pm 4,34$  та  $88,09 \pm 10,14$  пг/мл,  $p > 0,05$ , відповідно), порівняно з даними контрольної групи (табл. 1). Після закінчення

інтенсивної фази лікування (після завершення прийому преднізолону хворими групи ПТП+КС) в обох групах відмічалось зниження рівня кортизолу ( $229,41 \pm 9,26$  та  $200,89 \pm 12,69$  нг/мл,  $p > 0,05$ , відповідно), більш виражене у хворих групи ПТП, які приймали тільки протитуберкульозні препарати. Ця тенденція спостерігалась і по закінченню курсу лікування ( $202,5 \pm 3,99$  та  $194,13 \pm 8,87$  нг/мл,  $p > 0,05$ , відповідно). Рівень альдостерону через 2-3 місяці лікування у хворих групи ПТП+КС підвищився ( $109,46 \pm 5,98$  пг/мл), тоді як у групі ПТП він майже не змінився ( $87,56 \pm 7,61$  пг/мл,  $p < 0,05$ ). Наприкінці лікування, навпаки, спостерігалось значне зниження кількості альдостерону у хворих групи ПТП+КС ( $76,3 \pm 2,45$  пг/мл) і значне підвищення його – у пацієнтів групи ПТП ( $112,25 \pm 4,97$  пг/мл,  $p < 0,001$ ).

Виявлені тенденції пов'язані з тим, що додаткове призначення преднізолону, з урахуванням добового біоритму функції наднирників, хворим групи ПТП+КС здійснювало помірну стимулюючу дію на функцію кори наднирників, не викликаючи її пригнічення, що проявлялось більш помірними темпами нормалізації рівня кортизолу і незначним підвищенням рівня альдостерону через 2-3 місяці лікування, на відміну від показників пацієнтів групи ПТП, і призводило до підвищення ефективності лікування хворих групи ПТП+КС.

Таблиця 1  
Рівень кортизолу та альдостерону в плазмі крові хворих на туберкульоз до початку лікування та в динаміці

Групи	Контрольна група (n=11)		Група ПТП+КС (n=23)		Група ПТП (n=15)	
	Кортизол, М±m, нг/мл	Альдостерон, М±m, пг/мл	Кортизол, М±m, нг/мл	Альдостерон, М±m, пг/мл	Кортизол, М±m, нг/мл	Альдостерон, М±m, пг/мл
До початку лікування	161,98±23,92	117,87±10,85	244,41±7,77*#	93,0±4,34*#	231,89±13,55*#	88,09±10,14*#
Через 2-3 місяці			229,41±9,26*#	109,46±5,98^	200,89±12,69	87,56±7,61*#
При виписці			202,5±3,99	76,3±2,45^#	194,13±8,87	112,25±4,97

Примітка: \* - різниця вірогідна порівняно з даними при виписці в середині групи ( $p < 0,05$ -  $p < 0,001$ );

^ - різниця вірогідна порівняно з відповідними даними групи ПТП ( $p < 0,05$ -  $p < 0,001$ );

# - різниця вірогідна порівняно з даними контрольної групи ( $p < 0,05$ -  $p < 0,001$ ).

Так, вже через 2-3 місяці лікування у 86,96% хворих групи ПТП+КС, яким додатково призначався преднізолон, припинилося бактеріовиділення, у 43,48% - закрилися порожнини розпаду, у 47,83% - інфільтративні та вогнищеві зміни в легенях вже розсмоктувалися або ущільнилися та у 69,57% хворих - нормалізувалися показники гемограми. У хворих групи ПТП, які приймали тільки хіміопрепарати, результати виявилися гіршими: 46,67%, 20,0%, 26,67% та 33,33%, відповідно.

Виявлені тенденції збереглися і наприкінці лікування. Ефективність лікування у хворих групи ПТП+КС: абацилювання досягнуто у 91,33%, закриття каверн - у 73,91%, розсмоктування або ущільнення інфільтративних та вогнищевих змін - у 86,96%, нормалізації показників гемограми - у 95,65%, порівняно з пацієнтами групи ПТП, відповідно (66,67%, 40,0%, 53,33%, 66,67%).

Високий рівень мінералокортикоїдів (альдостерону), виявлений у хворих групи ПТП наприкінці лікування, підтримував прозапальний потенціал тканин, обумовлюючи пригнічення протизапальної дії глюкокортикоїдів, чим сприяв збільшенню строків лікування і зниженню його ефективності. Так, після 6 місяців

лікування у 60% (середній рівень альдостерону  $102,6 \pm 5,63$  пг/мл) хворих групи ПТП, які приймали тільки протитуберкульозні препарати, ще зберігалися інфільтративні зміни в легенях, у 73,3% (середній рівень альдостерону -  $104,35 \pm 5,49$  пг/мл) - ще не закрилися порожнини розпаду і у 46,67% (середній рівень альдостерону  $121,04 \pm 5,69$  пг/мл) - відмічалися зміни показників гемограми. Отримані результати частково співпадають з даними іншого автора [9], який вказував на підвищення рівня альдостерону ( $105,6 \pm 10,5$  пг/мл) у хворих на туберкульоз при закритті каверн після 6 місяців лікування, порівняно з тими, в кого вони загоїлися протягом перших 6 місяців лікування ( $86,2 \pm 7,5$  пг/мл). Інші показники ефективності лікування автор не враховував.

Співвідношення кортизол/альдостерон до початку лікування та в динаміці у хворих обох груп представлене в табл. 2, з якої видно, що до початку лікування та через 2-3 місяці воно суттєво не відрізнялось, але наприкінці лікування у хворих групи ПТП спостерігалось різке зниження співвідношення кортизол/альдостерон ( $1,77 \pm 0,07$  пг/мл). При детальному аналізі особливостей перебігу хвороби у цих пацієнтів було з'ясовано, що у більшості хворих з найнижчи м

показником співвідношення кортизолу до альдостерону довше зберігалися інфільтративні зміни в легенях, що сприяло більш низькій ефективності лікування

хворих, які приймали тільки протитуберкульозні препарати.

Таблиця 2  
Співвідношення кортизол/альдостерон до початку лікування та в динаміці,  $M \pm m$

Група \ Термін	До початку лікування	Через 2-3 місяці	При виписці
Група ПТП+КС (n=23)	2,87±0,13^	2,51±0,18^	2,8±0,05*^
Група ПТП (n=15)	3,15±0,25*^	2,56±0,2*^	1,77±0,07
Контрольна група (n=11)		1,42±0,13	

Примітка: \* - різниця вірогідна порівняно з даними при виписці групи ПТП ( $p < 0,001$ );

^ - різниця вірогідна порівняно з контролем ( $p < 0,05$ - $p < 0,001$ ).

### Висновки

1. До початку лікування у хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень з бактеріовиділенням спостерігається значне підвищення рівня кортизолу і зниження рівня альдостерону в плазмі крові, порівняно з даними контрольної групи.

2. Додавання екзогенних кортикостероїдів з урахуванням добового біоритму функції наднирників до комплексного лікування хворих з вперше діагнованим деструктивним туберкульозом легень не пригнічує, а здійснює помірну стимулюючу дію на функцію кори наднирників, що проявляється більш повільною нормалізацією рівня кортизолу і незначним підвищенням рівня альдостерону в плазмі крові, чим сприяє скороченню термінів та підвищенню ефективності лікування.

3. Високий рівень мінералокортикоїдів (альдостерону) підтримує прозапальний потенціал тканин, обумовлюючи пригнічення протизапальної дії глюкокортикоїдів, чим сприяє збільшенню строків лікування і зниженню його ефективності та може розглядатися, як прогностично несприятливий фактор, щодо прогнозу перебігу та лікування туберкульозу у таких хворих.

### Література

1. Авторское свидетельство 1321421 А1 SU, МПК А61К 37/24. Способ лечения туберкулеза легких / Нореико Б.В., Ярешко А.Г.; заявитель Полтавский медицинский стоматологический институт. - № 3242857/28-14; заявлено 29.12.1980; опубликовано 07.07.1987, Бюлетень № 25, 1987 г.
2. Гурьева И.Г. Биохимические механизмы различного течения инфильтративно-пневмонического туберкулеза (клинико-лабораторные и экспериментальные исследования): автореф. дис. ... доктора мед. наук: 14.00.26 «Фтизиатрия» / И.Г. Гурьева. - М., 1974. - 33 с.
3. Егорова И.Л. Значение эндокринного статуса в течении и исходе туберкулеза легких: автореф. дис. ... доктора мед. наук: 14.00.26 «Фтизиатрия» / И.Л. Егорова - М., 1999. - 46 с.

4. Зайцев В. М. Прикладная медицинская статистика: учебное пособие / В. М. Зайцев, В. Г. Лифляндский [и др.]. - 2-е изд. - СПб. : Фолиант, 2006. - 432 с.
5. Кузьмін М.М. Вплив диференційованого патогенетичного лікування на показники ренін-ангіотензин-альдостеронової системи залежно від фази патологічного процесу у вперше діагнованих хворих на деструктивний туберкульоз легень / М.М. Кузьмін // Галицький лікарський вісник. - 2005. - Т. 12, № 1 [ч. 2]. - С. 41 - 44.
6. Мишин В.Ю. Роль лимфоцитов и кортикостероидов в патогенезе казеозной пневмонии / В.Ю. Мишин // Проблемы туберкулеза. - 2004. - № 7. - С. 21-24.
7. Наказ МОЗ України № 384 від 09.06.2006 р. «Про затвердження Протоколу надання медичної допомоги хворим на туберкульоз». - К., 2006. - 87 с.
8. Радзевич А.Э. Активность ренин-ангиотензин-альдостеронової системи и ее влияние на эффективность лечения хронической сердечной недостаточности у больных туберкулезом легких / А.Э. Радзевич, А.Е. Дитятков, В.А. Тихонов // Проблемы туберкулеза. - 2001. - № 5. - С. 16-19.
9. Шарунов С.И. Гормональные воздействия на клинко-функциональные признаки фиброза при лечении туберкулеза легких: автореф. дис. ... кандидата мед. наук: 14.00.26 «Фтизиатрия» / С.И. Шарунов. - М., 1988. - 25 с.
10. Ярешко А.Г. Глюкокортикоїдна терапія як метод патогенетичного лікування вперше діагнованого деструктивного туберкульозу легень / А.Г. Ярешко, В.М. Ждан, М.В. Куліш [та інш.] // Світ медицини та біології. - 2009. - № 2. - ч.1. - С. 56-60.
11. Ярешко А.Г. Клинико-патогенетическое обоснование коррекции функциональных нарушений надпочечников и иммунологической реактивности как возможность совершенствования терапии туберкулеза легких: автореф. дис. ... доктора мед. наук: 14.00.26 «Фтизиатрия» / А.Г. Ярешко. - К., 1990. - 43 с.
12. Ярешко А.Г. Роль кортикостероїдів у лікуванні вперше діагнованого деструктивного туберкульозу легень з первинною резистентністю мікобактерій туберкульозу / А.Г. Ярешко, М.В. Куліш, О.А. Пось // Світ медицини та біології. - 2012. - № 1. - С. 106-109.
13. Adrenocortical function in patients with active pulmonary tuberculosis / Alvarez de la Cruz, J. Montes Santiago, T. Cerda Mota [et al.] // Annals of Internal Medicine. - 1997. - Vol. 14(12). - P. 611-614.